



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0041933  
(43) 공개일자 2017년04월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61B 5/00 (2006.01) A61B 5/02 (2006.01)  
A61K 49/00 (2006.01) G01N 33/58 (2006.01)  
G06K 9/62 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61B 5/0059 (2013.01)  
A61B 5/02007 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2015-0140853  
(22) 출원일자 2015년10월07일  
심사청구일자 2015년10월07일

(71) 출원인  
한국과학기술원  
대전광역시 유성구 대학로 291(구성동)  
(72) 발명자  
최철희  
대전광역시 유성구 대덕대로 617 101동 304호 (도룡동, 로덴하우스아파트)  
서지혜  
대전광역시 유성구 대학로 291 한국과학기술원  
이정설  
경기도 용인시 처인구 남사면 처인성로 827번길 91-18  
(74) 대리인  
이원희

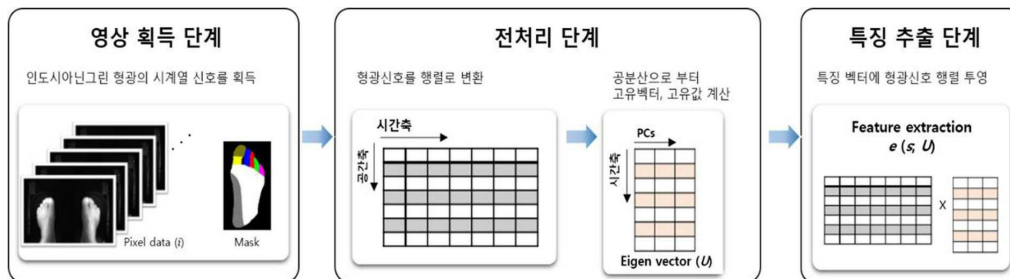
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 인도시아닌그린 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출방법

(57) 요약

본 발명은 인도시아닌그린(indocyanine green; ICG) 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출 방법에 관한 것으로, 기존의 인도시아닌그린 동역학 분석의 문제점을 해결하고자 주성분 분석(principal component analysis)를 이용하였는데, 구체적으로 정상 및 당뇨병 환자로부터 ICG 형광 세기 측정하여 이를 통해 주성분 값을 도출하여 당뇨병 혈관 질환의 새로운 특징으로 제시할 수 있는 두 개의 수치를 확인하였고, 상기 주성분 값을 Red(R), Green(G), 및 Blue(B) 채널로 RGB 지도화하여 시각화함으로써, 상기 주성분 분석을 통한 투영값은 정상 및 당뇨병 환자를 구별할 수 있는 새로운 특징을 찾아내기 위한 방법으로 유용하게 사용될 수 있습니다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61B 5/7264* (2013.01)

*A61K 49/0034* (2013.01)

*G01N 33/582* (2013.01)

*G06K 9/6247* (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2011-0019697

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 바이오-의료기술개발사업

연구과제명 새로운 생체이미징 방법 개발

기 여 율 1/1

주관기관 한국과학기술원

연구기간 2015.06.01 ~ 2016.05.31

---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

- 1) 인도시아닌 그린(Indocyanin Green, ICG) 형광 영상에서 각 픽셀의 시계열 신호를 획득하는 형광 신호 획득 단계;
- 2) 상기 단계 1)의 형광 신호를 행렬로 변환한 후 공분산 행렬을 계산하여 공분산 행렬의 고유값 및 고유벡터를 산출하는 전처리 단계; 및
- 3) 상기 단계 2)의 고유벡터인 특징벡터에 ICG 형광신호 행렬을 투영하는 특징 추출단계를 포함하는 인도시아닌 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출 방법.

**청구항 2**

제 1항에 있어서, 상기 단계 2)의 전처리 단계는

- a) 임의의 개수의 픽셀을 가지고 있는 다수의 영상으로부터 형광세기 추출하는 단계;
- b) 단계 2)의 형광세기를 시간축과 공간축을 갖는 행렬로 변환하는 단계;
- c) 단계 3)의 자료로부터 공분산 행렬을 계산하는 단계;
- d) 고유값들 중에서 크기가 큰 순서로 임의의 개수의 성분을 추출하는 단계; 및
- e) 선택한 고유값과 관련된 고유벡터를 구하고 연결하여 변환행렬을 만드는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 인도시아닌그린 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출 방법.

**청구항 3**

제 1항에 있어서, 상기 단계 3)의 투영은 하기 수학식 2를 통해 ICG 형광세기와 주성분 벡터와의 내적을 이용하여 저차원의 공간상에 투영하는 것을 특징으로 하는 인도시아닌그린 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출 방법.

[수학식 2]

$$x = U \cdot s$$

(여기서, U는 추출한 특징벡터; 및 s는 모든 픽셀의 정규화된 형광 세기이다.)

**청구항 4**

제 1항에 있어서, 상기 단계 3)의 투영을 통한 데이터로부터 하기 수학식 3 및 수학식 4를 이용하여 각각 주성분의 기여도 및 주성분간 기여도 비율을 산출하여 샘플간에 비교하는 것을 특징으로 하는 인도시아닌그린 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출 방법.

[수학식 3]

$$PC\ k(\%) = \lambda_k / \sum_{i=1}^M \lambda_i$$

[수학식 4]

$$PC_{k+1}(\%)/PC_k(\%) = \lambda_k/\lambda_{k+1}$$

(여기서,  $\lambda_k$ : k번째 주성분벡터에 해당하는 고유값)

#### 청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 단계 3) 이후에 각 주성분으로 투영된 데이터를 각각 붉은색(Red), 녹색(Green), 파란색(Blue)으로 RGB 지도화하여 주성분 분포를 시각화하는 단계를 더 포함하는 인도시아닌그린 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출 방법.

#### 청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 시각화하는 단계는 RGB 지도화에 의한 주성분간 투영 데이터의 공간적 분포 또는 투영값을 샘플간 비교하는 것을 특징으로 하는 인도시아닌그린 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출 방법.

#### 청구항 7

인도시아닌그린(Indocyanin Green, ICG) 형광의 시계열 신호를 획득하는 영상 획득 수단;

상기 수단으로부터 획득한 형광 신호를 행렬로 변환한 후 공분산 행렬을 계산하여 고유값 및 고유벡터를 산출하는 전처리 수단; 및

상기 수단으로부터 획득한 고유벡터인 특징벡터에 ICG 형광신호 행렬을 투영하는 특징 추출수단을 실행시키기 위한 명령들을 포함하는 프로그램이 저장되어 컴퓨터로 판독가능한 인도시아닌그린 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출용 기록매체.

#### 청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 특징 추출 수단을 통해 획득한 투영 데이터를 각각 붉은색(Red), 녹색(Green), 파란색(Blue)으로 RGB 지도화하여 주성분 분포를 시각화하는 수단을 더 구비하는 것을 특징으로 하는 인도시아닌그린 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출용 기록매체.

#### 청구항 9

인도시아닌그린(Indocyanin Green, ICG) 형광의 시계열 신호를 획득하는 영상 획득 수단;

상기 수단으로부터 획득한 형광 신호를 행렬로 변환한 후 공분산 행렬을 계산하여 고유값 및 고유벡터를 산출하는 전처리 수단; 및

상기 수단으로부터 획득한 고유벡터인 특징벡터에 ICG 형광신호 행렬을 투영하는 특징 추출수단을 포함하는 인도시아닌그린 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출용 시스템.

#### 청구항 10

제 9항에 있어서, 상기 특징 추출 수단을 통해 획득한 투영 데이터를 각각 붉은색(Red), 녹색(Green), 파란색(Blue)으로 RGB 지도화하여 주성분 분포를 시각화하는 수단을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 인도시아닌그린 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출용 시스템.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 인도시아닌그린(Indocyanine green, ICG) 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0003] 인도시아닌 그린(Indocyanine green, ICG)은 암록색의 색소로서 정주하면 재빨리 알부민과 결합하고, 90% 이상이 간세포에 섭취되어, 원래의 형태로 담즙 중에 배설된다. 브롬실파레인(BSP)에 비해서 색소의 간외처리 비율이 적고 부작용도 거의 볼 수 없는 이점이 있어, 현재 다양한 영역의 임상적 시술에서 사용중이다.

[0004] 기존의 조직의 관류를 측정하는 방법으로서 '레이저 도플러 영상술'은 피부 표면의 혈액 흐름의 속도로 인한 레이저의 산란되는 정도를 측정하는 방법이나 단점은 혈액의 흐름이 정상외의 20% 미만으로 떨어졌을 경우 민감도가 낮아 혈류가 저하된 상태에서 변화 정도를 측정할 방법으로 사용되기 부적합하였다.

[0005] 기존의 혈관 영상술의 또다른 방법으로 X-ray 혈관 조영술(X-ray angiography)은 혈관 조영제를 이용하여 엑스레이 영상으로 나타나는데 이는 혈액의 실제 흐름을 보는 것이 아니라 혈관의 내경 구조를 보여주는 구조적인 영상 기법이다. 따라서 현재 이 방법으로는 임상에서 정확한 조직의 관류 정도를 측정할 수 없다. 기존의 인도시아닌 그린(Indocyanine green, ICG)을 이용한 혈관 조영술 (ICG angiography)은 이미 안전성을 입증받아 이식된 피부의 혈관 형성이나 당뇨 환자의 안구 신생 혈관 정도 측정에 임상적으로 사용되고 있다. ICG는 730~770 nm 의 근적외선을 받아서 더 긴 파장인 800~850nm 의 근적외선 영역의 형광을 내고 이를 CCD 카메라나 분광계로 측정할 수 있다. 근적외선은 높은 투과성을 가지고 있어서 조직의 4~5cm 정도를 투과하고 빛의 산란이 적어서 요즘 인체 영상 기술을 위해 많이 연구되고 있는 분야이다. 이 역시 혈관의 구조적 영상 기법으로 이용되며 당뇨 환자의 안구 신생혈관의 투과도 정도의 검사로 이용되어 조직 관류를 측정하는 용도로는 사용되지 않고 있다.

[0006] 상기 방법으로 이용되는 것 이외에 'ICG 제거 시험'에 사용되고 있는데, ICG는 정맥 혈관 내로 주사되면 알부민 등의 혈관 내 단백질과 붙어서 혈관을 통해 빠르게 온몸으로 퍼져서 간으로 전해지면 간에서 알부민등의 단백질이 분해되면서 떨어진 ICG는 담즙으로 배출되고 몸 밖으로 배설된다. 따라서 혈관에서는 급격하게 그 농도가 줄어들어 4~6 분이 지나면 ICG 형광 신호는 초기 절반 수준으로 떨어지고 그 이후에는 형광 신호의 세기가 약해져 정확한 측정 범위를 벗어난다. 이와 같은 이와 같이 간에 의해 빠르게 제거되는 'ICG 역학'을 이용한 것으로는 간 기능 검사가 있으나 체내 영상의 관점에서는 단점으로 알려져 왔다.

[0008] 또한, 대한민국 등록특허 10-0867977, Xin Liu 등, 및 Kimihiro Igari 등에 기재된 기존의 인도시아닌그린(indocyanine green, ICG) 동역학 분석은 생체내로 인도시아닌 그린을 주사하고 최대 형광 세기 변화 시계열 그래프에서 1차원적 특징을 추출하여 비교 분석하는 것으로, 가공 전 데이터(Raw data)의 고차원(high dimensional)적 특징(시공간적으로 고차원적인 특성: (768×512) pixels×(120) frames)으로 인해 1차원 특징 분석으로는 전체 데이터를 반영하기 어렵다는 한계를 가지고 있다.

[0010] 이에, 본 발명자들은 위의 문제를 해결하기 위해 다 변량 통계분석기법 중 하나인 여러 변수 사이의 상관관계를 기초로 하여 자료의 손실을 최소화하면서 고차원의 정보를 저차원으로 나타낼 수 있는 주성분분석(Principal component analysis)를 이용한 인도시아닌그린 약물동역학의 특징 추출 방법을 통해 당뇨병 혈관 질환의 새로운 특징을 찾아낼 수 있음을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0012] 본 발명의 목적은 정상 및 당뇨병 환자를 구별할 수 있는 새로운 특징을 찾아내기 위한 인도시아닌그린 약물동역학의 특징 추출 방법을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

- [0014] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은
- [0015] 1) 인도시아닌 그린(Indocyanin Green, ICG) 형광 영상에서 각 픽셀의 시계열 신호를 획득하는 형광 신호 획득 단계;
- [0016] 2) 상기 단계 1)의 형광 신호를 행렬로 변환한 후 공분산 행렬을 계산하여 공분산 행렬의 고유값 및 고유벡터를 산출하는 전처리 단계; 및
- [0017] 3) 상기 단계 2)의 고유벡터인 특징벡터에 ICG 형광신호 행렬을 투영하는 특징 추출단계를 포함하는 인도시아닌 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출 방법을 제공한다.
- [0018] 또한, 본 발명은
- [0019] 인도시아닌그린 형광의 시계열 신호를 획득하는 영상 획득 수단;
- [0020] 상기 수단으로부터 획득한 형광 신호를 행렬로 변환한 후 공분산 행렬을 계산하여 고유값 및 고유벡터를 산출하는 전처리 수단; 및
- [0021] 상기 수단으로부터 획득한 고유벡터인 특징벡터에 ICG 형광신호 행렬을 투영하는 특징 추출수단을 실행시키기 위한 명령들을 포함하는 프로그램이 저장되어 컴퓨터로 판독가능한 인도시아닌그린 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출용 기록매체를 제공한다.
- [0022] 또한, 본 발명은
- [0023] 인도시아닌그린 형광의 시계열 신호를 획득하는 영상 획득 수단;
- [0024] 상기 수단으로부터 획득한 형광 신호를 행렬로 변환한 후 공분산 행렬을 계산하여 고유값 및 고유벡터를 산출하는 전처리 수단; 및
- [0025] 상기 수단으로부터 획득한 고유벡터인 특징벡터에 ICG 형광신호 행렬을 투영하는 특징 추출수단을 포함하는 인도시아닌그린 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출용 시스템을 제공한다.

**발명의 효과**

[0027] 본 발명의 인도시아닌그린 약물동역학의 특징 추출 방법은 기존의 인도시아닌그린 동역학 분석의 문제점을 해결하고자 주성분 분석(principal component analysis)를 이용한 것으로, 구체적으로 정상 및 당뇨병 환자로부터 ICG 형광 세기 측정하여 공분산 행렬을 계산하는 과정을 거쳐, 고유값을 도출하고 이들 중 가장 큰 고유값 3개(제 1 주성분, 제 2 주성분, 및 제 3 주성분)를 추출하였으며, 상기 제 2 주성분이 차지하는 비율 및 제 2 주성분을 제 1 주성분 비율로 나눈 값이 정상군과 당뇨 환자군에서 통계적으로 유의한 차이를 나타냄을 확인함으로써, 상기 인도시아닌그린 약물동역학의 특징 추출 방법은 정상 및 당뇨병 환자를 구별할 수 있는 새로운 특징을 찾아내기 위한 방법으로써 유용하게 사용될 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

- [0029] 도 1은 본 발명의 인도시아닌 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출 방법의 전체적인 단계를 나타낸 도이다.
- 도 2는 2 Raw data의 동역학(좌) 및 제 1성분으로만 복원한 동역학(우)를 나타낸 도이다.
- 도 3은 주성분 분석 결과의 RGB 지도화를 나타낸 도이다.
- 도 4는 주성분의 시계열 그래프를 나타낸 도이다:

y축 값은 계수(coefficient)를 나타내며, -0.3에서 +0.3의 범위분을 그룹별로 비교하기 위한 것이다.

도 5는 세부 영역별 주성분 분석 결과를 나타낸 도이다.

도 6은 제 2 및 제 3 주성분 그래프의 정상과 당뇨병자의 비교를 나타낸 도이다.

도 7은 제 2 주성분이 차지하는 비율의 차이를 나타낸 도이다.

도 8은 주성분 벡터로의 투영데이터 RGB 맵 지도화: 정상인(좌), 당뇨병자(우)를 나타낸 도이다.

도 9는 그룹별 제 1, 2 성분으로의 투영 값의 비교를 나타낸 도이다.

도 10은 제 2성분 투영 값 히스토그램(histogram)을 나타낸 도이다(X축: 제 2성분으로의 투영 값, y축: 픽셀 개수).

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0031] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0033] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은
- [0034] 1) 인도시아닌 그린(Indocyanin Green, ICG) 형광 영상에서 각 픽셀의 시계열 신호를 획득하는 형광 신호 획득 단계;
- [0035] 2) 상기 단계 1)의 형광 신호를 행렬로 변환한 후 공분산 행렬을 계산하여 공분산 행렬의 고유값 및 고유벡터를 산출하는 전처리 단계; 및
- [0036] 3) 상기 단계 2)의 고유벡터인 특징벡터에 ICG 형광신호 행렬을 투영하는 특징 추출단계를 포함하는 인도시아닌 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출 방법을 제공한다.
- [0037] 상기 단계 2)의 전처리 단계는
- [0038] a) 임의의 개수의 픽셀을 가지고 있는 다수의 영상으로부터 형광세기 추출하는 단계;
- [0039] b) 단계 2)의 형광세기를 시간축과 공간축을 갖는 행렬로 변환하는 단계;
- [0040] c) 단계 3)의 자료로부터 공분산 행렬을 계산하는 단계;
- [0041] d) 고유값들 중에서 크기가 큰 순서로 임의의 개수의 성분을 추출하는 단계; 및
- [0042] e) 선택한 고유값과 관련된 고유벡터를 구하고 연결하여 변환행렬을 만드는 단계를 포함하는 것이 바람직하다.
- [0043] 상기 단계 a)는  $3 \times 10^5$ 개 내지  $5 \times 10^5$ 개의 픽셀을 가지고 있는 100개 내지 200개의 영상으로부터 추출하는 것이 바람직하고,  $(768 \times 512)$ 의 픽셀을 가지고 있는 120개의 영상으로부터 추출하는 것이 더욱 바람직하며, 단계 b)의 행렬은  $3 \times 10^7$ 개 내지  $6 \times 10^7$ 개의 픽셀의 행렬로 변환하는 것이 바람직하고,  $120 \times (768 \times 512)$ 의 픽셀의 행렬로 변환하는 것이 더욱 바람직하다. 또한, 단계 d)는 2개 내지 5개의 성분을 추출하는 것이 바람직하며, 크기가 큰 고유값 3개를 추출하는 것이 더욱 바람직하다.
- [0044] 상기 단계 3)의 투영은 하기 수학식 2를 통해 ICG 형광세기와 주성분 벡터와의 내적을 이용하여 저차원의 공간상에 투영하는 것이 바람직하다.
- [0045] [수학식 2]
- [0046]  $x = U \cdot s$
- [0047] (여기서, U는 추출한 특징벡터; 및 s는 모든 픽셀의 정규화된 형광 세기이다.)
- [0048] 또한, 상기 단계 3)의 투영을 통한 데이터로부터 하기 수학식 3 및 수학식 4를 이용하여 각각 주성분의 기여도 및 주성분간 기여도 비율을 산출하여 샘플간에 비교하는 것이 바람직하다.

[0049] [수학식 3]

$$PC\ k\ (\%) = \lambda_k / \sum_{i=1}^N \lambda_i$$

[0050]

[0051] [수학식 4]

$$PC\ k+1(\%)/PC\ k(\%) = \lambda_k / \lambda_{k+1}$$

[0053] (여기서,  $\lambda_k$ : k번째 주성분벡터에 해당하는 고유값)

[0054] 또한, 상기 단계 3) 이후에 각 주성분으로 투영된 데이터를 각각 붉은색(Red), 녹색(Green), 파란색(Blue)으로 RGB 지도화하여 주성분 분포를 시각화하는 단계를 더 포함하는 것이 바람직하다.

[0056] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 주성분 분석(principal component analysis)를 이용하여, 구체적으로 정상 및 당뇨병 환자로부터 ICG 형광 세기 측정하여 이를 통해 주성분 값을 도출하여 당뇨병 혈관 질환의 새로운 특징으로 제시할 수 있는 두 개의 수치를 확인하였고, 상기 주성분 값을 Red(R), Green(G), 및 Blue(B) 채널로 RGB 지도화하여 시각화함으로써(도 8 참조), 본 발명은 정상 및 당뇨병 환자를 구별할 수 있는 새로운 특징을 찾아내기 위한 방법으로 유용하게 사용될 수 있다.

[0058] 또한, 본 발명은

[0059] 인도시아닌그린(Indocyanin Green, ICG) 형광의 시계열 신호를 획득하는 영상 획득 수단;

[0060] 상기 수단으로부터 획득한 형광 신호를 행렬로 변환한 후 공분산 행렬을 계산하여 고유값 및 고유벡터를 산출하는 전처리 수단; 및

[0061] 상기 수단으로부터 획득한 고유벡터인 특징벡터에 ICG 형광신호 행렬을 투영하는 특징 추출수단을 실행시키기 위한 명령들을 포함하는 프로그램이 저장되어 컴퓨터로 판독가능한 인도시아닌그린 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출용 기록매체를 제공한다.

[0062] 상기 특징 추출 수단을 통해 획득한 투영 데이터를 각각 붉은색(Red), 녹색(Green), 파란색(Blue)으로 RGB 지도화하여 주성분 분포를 시각화하는 수단을 더 구비하는 것이 바람직하다.

[0063] 또한, 본 발명은

[0064] 인도시아닌그린(Indocyanin Green, ICG) 형광의 시계열 신호를 획득하는 영상 획득 수단;

[0065] 상기 수단으로부터 획득한 형광 신호를 행렬로 변환한 후 공분산 행렬을 계산하여 고유값 및 고유벡터를 산출하는 전처리 수단; 및

[0066] 상기 수단으로부터 획득한 고유벡터인 특징벡터에 ICG 형광신호 행렬을 투영하는 특징 추출수단을 포함하는 인도시아닌그린 약물동역학을 이용한 당뇨병 혈관 질환의 특징 추출용 시스템을 제공한다.

[0067] 상기 특징 추출 수단을 통해 획득한 투영 데이터를 각각 붉은색(Red), 녹색(Green), 파란색(Blue)으로 RGB 지도화하여 주성분 분포를 시각화하는 수단을 더 포함하는 것이 바람직하다.

[0069] 이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의해서 상세히 설명한다.

[0070] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 의해서 한정되는 것은 아니다.

[0072] <실시예 1> 주성분분석 및 특징 벡터의 비율 계산

[0073] <1-1> 주성분 추출

[0074] 인도시아닌그린 형광의 시계열 신호를 나타내는 영상으로 획득한 말초조직 각 픽셀에서, 시간에 따른 형광의 세기를 주성분 분석의 입력 행렬로 하여, ICG 형광세기 변화의 시공간적(spatiotemporal) 특징을 조사하였다. 입력 행렬의 공분산을 구하고, 고유값과 고유벡터를 계산하여 선형 결합을 통해 데이터의 분산이 큰 방향벡터를 주성분으로 산출하였다. 구체적인 단계는 하기와 같다:

[0075] 1) (768 × 512)의 픽셀을 가지고 있는 120개의 영상으로부터 형광세기 추출;

[0076] 2) 상기 1)의 형광세기를 120 × (768 × 512)의 행렬로 변환;

[0077] 3) 상기 2)의 자료로부터 공분산 행렬을 계산;

[0078] 4) 고유값들 중에서 가장 큰 고유값 3개를 추출(제 1 성분, 2 성분, 및 3 성분); 및

[0079] 5) 선택한 고유값과 관련된 고유벡터를 구하고 연결하여 변환행렬을 만들.

[0080] 상기 4)에서 채택한 3개의 고유벡터는 전체 성분에서 차지하는 비율이 평균적으로 98% 이상이었고, 도 2에 나타난 바와 같이, 추출한 성분을 모두 사용하여 복원하면 가공 전 데이터의 동역학과 100% 일치하였으며, 그 중 일부의 성분인 주성분 1, 2, 및 3만 사용하여도 동역학을 충분히 모사 가능함을 확인하였다(도 2).

[0082] <1-2> 주성분분석으로 추출한 성분 벡터의 고차원 데이터 재현성 확인

[0083] 주성분분석을 통해 추출한 성분 벡터를 하기 수학식 1을 통해 고차원 데이터를 충분히 재현할 수 있음을 확인하였다.

[0084] [수학식 1]

[0085] 원본 데이터 = ((특징 벡터)<sup>-1</sup> × 최종 데이터) + 원본 평균값

[0086] (여기서, 특징 벡터는 주성분벡터의 역행렬이고, 최종 데이터는 주성분벡터 축으로 투영한 각 픽셀의 데이터이다.)

[0088] <1-3> 특징벡터의 차원 축소

[0089] 추출한 특징벡터를 주축 방향으로 사영(projection) 시킴으로써 차원을 축소하였다. 상기 사영은 하기 수학식 2의 행렬의 내적을 이용하여 구하였다.

[0090] [수학식 2]

[0091]  $x = U \cdot s$

[0092] (여기서, U는 추출한 특징벡터; 및 s는 모든 픽셀의 정규화된 형광 세기이다.)

[0094] <1-4> 주성분 분포의 시각화

[0095] 상기로부터 ICG 형광세기와 추출한 주성분 벡터와의 내적을 통해 3차원 공간상에 투영하였다(x축: 제 1성분, y축: 제 2성분, 및 z축: 제 3성분).

[0096] 도 3에 나타난 바와 같이, 각 주성분으로 사영된 데이터를 각각, 붉은색(Red), 녹색(Green), 파란색(Blue) 채널로 RGB 지도화하여 정상과 당뇨 환자의 주성분 분포를 시각화 하였다(도 3).

[0098] <실험예 1> 당뇨병 혈관 질환 특징 파악에 적용

[0099] <1-1> 대조군 및 실험군에서 주성분의 시계열 그래프 분석

[0100] 본 발명의 ICG 약물동역학을 실제 당뇨병 혈관 질환을 가진 개체에 적용하여 질환의 특징 파악에 적용하기 위하여 하기 실험을 수행하였다.

[0101] 구체적으로, 강남 세브란스병원에서 대조군으로서 혈관계 질환이 없는 정상인 10명 및 실험군으로서 당뇨 질환 환자 9명을 대상으로, ICG를 정맥주사하고 근적외선을 조사하여 10분 동안 말초조직으로부터 형광 영상을 획득하였다. 그런 다음, 주성분의 시계열 그래프 분석을 상기 실시예 <1-1>과 같은 방법으로 수행하였다.

[0102] 그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이, 제 1 성분 벡터는 그룹에 무관하게 유사한 양상을 보이므로 ICG가 유입되고 빠져나가는 공통적인 특성을 나타내는 성분으로 확인하였고, 정상군의 제 2 성분 벡터는 동맥으로 유입되는 ICG 형광 세기(AIF: Arterial Input Function)와 유사한 커브 특성을 지님을 확인하였다(도 4).

[0103] 각 주성분의 고유값과 기여도 평균은 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

성분	고유값	기여도(%)
1	$3.44 \times 10^8$	89.69
2	$2.24 \times 10^7$	5.83
3	$1.19 \times 10^7$	3.11

[0105] 표 1에 나타난 바와 같이, 상위 3개의 주성분은 전체 고차원 데이터에 대한 기여도를 각각 가지고 있음을 확인하였다(표 1).

[0106] 상기에서 각 특징벡터의 기여도는 수학식 3을 이용하여 계산하였다.

[0107] [수학식 3]

$$PC\ k(\%) = \lambda_k / \sum_{i=1}^N \lambda_i$$

[0108]

[0109] [수학식 4]

$$PC\ k+1(\%) / PC\ k(\%) = \lambda_k / \lambda_{k+1}$$

[0111] (여기서,  $\lambda_k$ : k번째 주성분벡터에 해당하는 고유값)

[0113] <1-2> 발 영상의 세부 영역별 주성분 분석

[0114] 발 영상을 해부학적 특징을 고려하여 7개의 영역으로 나누고, 상기 실시예 <1-3>과 같이 영역별로 주성분 분석을 한 결과, 도 5에 나타난 바와 같이, 그룹마다 특징적인 주성분의 시계열 그래프를 보임을 확인하였다(도 7). 이는 영역마다 시공간적 다른 특징을 갖는다고 할 수 있으며, 정상군과 위험군의 추출된 특징은 급격한 커브 특성을 갖는 점이 유사한 것에 반해, 미세혈관병증이 있는 그룹은 완만한 커브 특성을 지님을 확인하였고, 발등 영역의 주성분은 전체 영역에서 추출한 주성분 결과와 가장 유사함을 확인하였다.

[0115] 또한, 도 6에 나타난 바와 같이, 당뇨 환자군은 제 2 성분 벡터가 ICG 동맥 유입 그래프와 확연히 다른 양상을 보였고, 정상군의 제 2 성분 그래프는 급격한 피크를 갖는 특성인 반면, 당뇨 환자군의 제 2 성분 그래프는 완만한 특성을 갖고 있음을 확인하였다. 이는 당뇨 환자군은 합병증으로 인해 혈관의 구조가 변형되거나 막혀 혈류 흐름이 원활하지 못하고, 이에 따라 혈류 특성이 정상과 다르기 때문에 주성분이 다르게 추출되는 것으로 예상된다.

[0116] 또한, 도 7에 나타난 바와 같이, ICG 동역학에서 추출된 주성분들은 전체 데이터에 대한 기여도에 따라서 고유값이 다른데, 제 2 주성분이 차지하는 비율이 정상군과 당뇨 환자군에서 통계적으로 유의한(p=0.001, two-sample t test) 차이를 보였고, 제 2 주성분 비율을 제 1 주성분 비율로 나눈 값 또한 통계적으로 유의한 차이를 보임을 확인하였다(도 7).

[0117] 따라서, 상기 결과에 따라 본 발명은 하기 두 개의 수치를 인도시아닌그린 약물동역학을 이용한 당뇨성 혈관 질환의 새로운 특징으로 제시한다:

[0118] 1.  $PC2(\%) = \lambda_2$ ;

[0119] 2.  $PC2(\%)/PC1(\%) = \lambda_2/\lambda_1$ .

[0121] <1-3> 주성분분석의 시각화

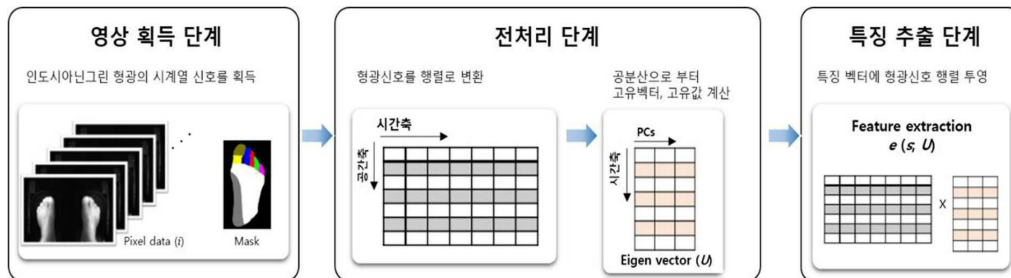
[0122] 주성분분석결과 시각화를 위하여 추출한 주성분 벡터로의 투영(projection) 값을 상기 실험에 <1-1>의 대조군 및 실험군으로부터 획득한 데이터를 바탕으로 실시예 <1-4>의 방법으로 각각 RGB 맵으로 지도화(mapping) 하였고, 그 결과, 도 8에 나타난 바와 같이, 제 2 주성분 벡터 사영 데이터의 공간적 분포가 정상은 정맥혈에 분포, 당뇨병환자는 발끝에 분포하는 차이를 보임을 확인하였다(도 8).

[0123] 또한, 추출된 주성분 중 고유값이 가장 높은 제 1성분과, 그 다음으로 높은 값을 갖는 제 2성분을 각각 x, y축으로 하여 전체 픽셀의 동역학을 투영한 결과, 도 9에 나타난 바와 같이, 정상군, Raynaud 증상만 가진 군, Raynaud 증상이 있는 당뇨병군, Raynaud 증상이 없는 당뇨병군으로 군을 나누어 비교하였을 때, 제 2성분 축을 기준으로 발 끝 픽셀과 발 등 픽셀이 클러스터(cluster)를 형성함을 확인하였다. 또한, 정상군과 Raynaud 증상만 있는 군은 제 2성분 축을 기준으로 발 등의 PC 2 투영 값이 더 높았고, Raynaud 증상이 있는 당뇨병군은 두 영역의 픽셀 투영 값이 혼재되어 있는 것으로 관찰되었으며, Raynaud 증상이 없는 당뇨병군은 정상군과 반대로 제 2성분을 기준으로 발 끝의 투영 값이 더 높음을 확인하였다(도 9). 상기 결과를 통해, 주성분으로의 투영은 Raynaud 증상과는 관계가 없으며, 당뇨 여부에 따라 정상과의 차이를 나타낼 수 있음을 확인하였다.

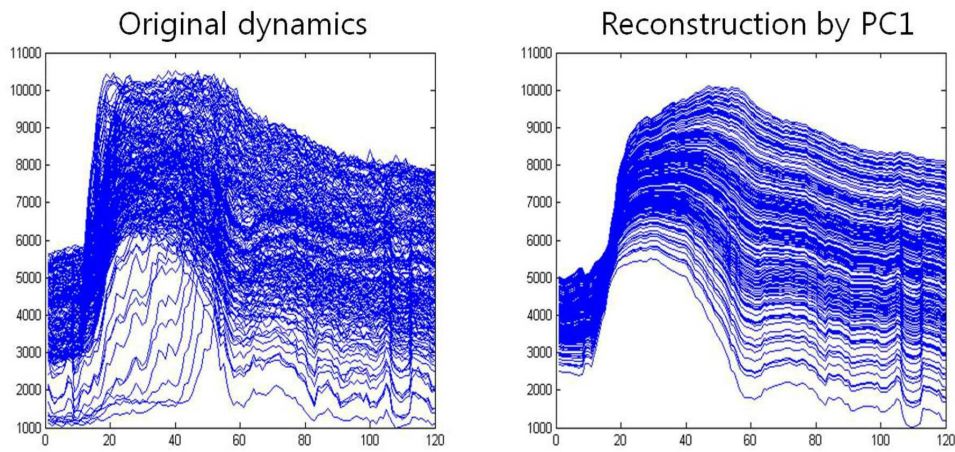
[0124] 또한, 도 9를 제 2성분 투영 값을 기준으로 도 10에 나타난 바와 같이 히스토그램(histogram)을 그려보았을 때 값 0을 기준으로 하여 정상군과 당뇨 군을 누눌 수 있었고, 이를 통해 본 발명의 인도시아닌그린 약물동역학의 특징 추출 방법은 당뇨병 혈관질환에서 정상과 구별되는 새로운 특징을 찾아낼 수 있음을 확인하였다(도 10).

도면

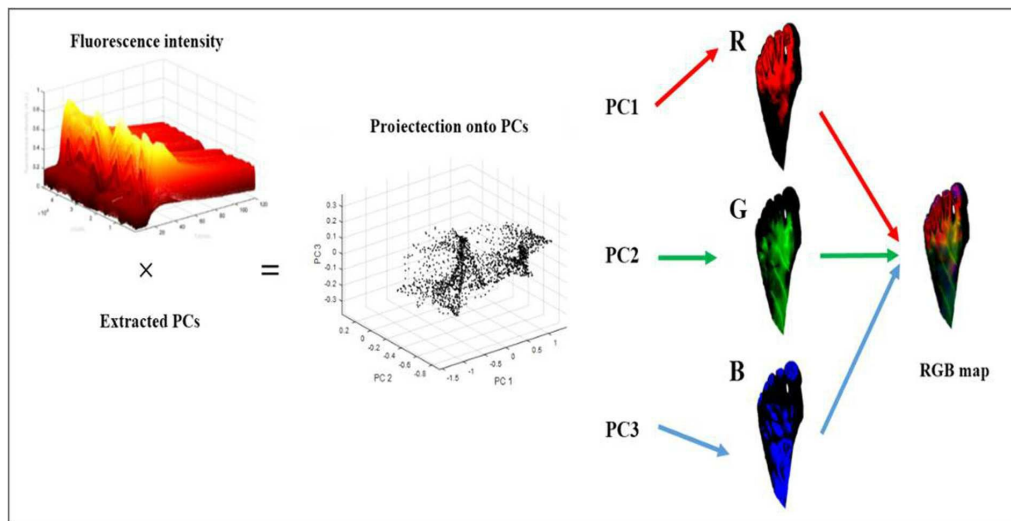
도면1



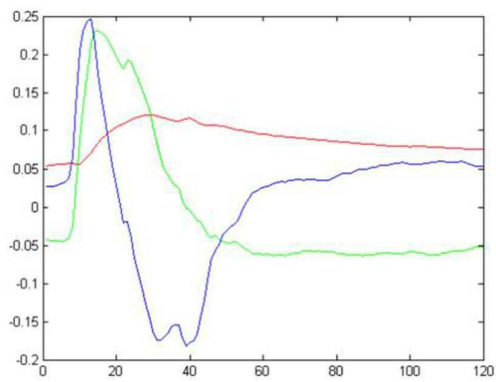
도면2



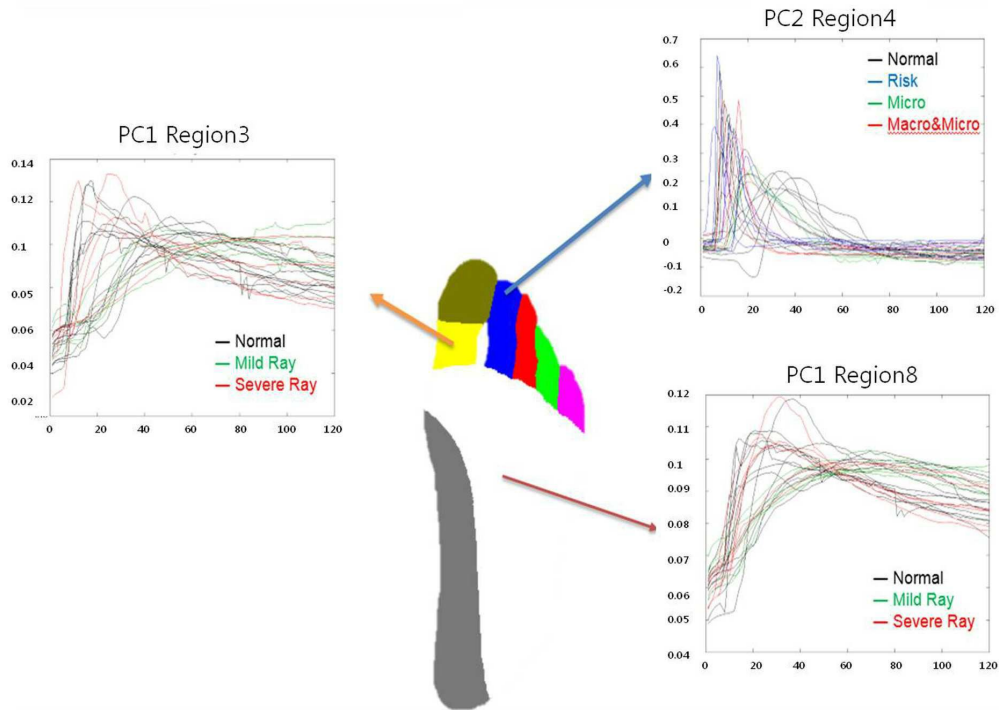
도면3



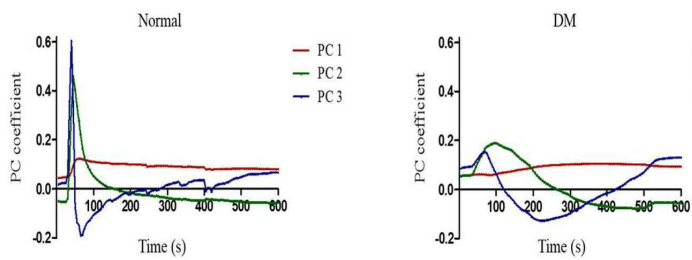
도면4



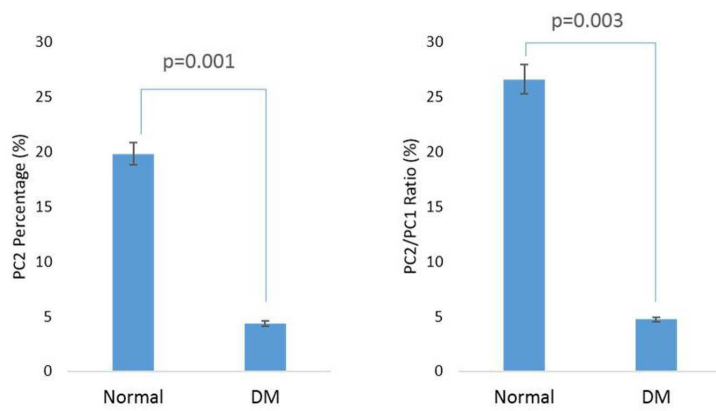
도면5



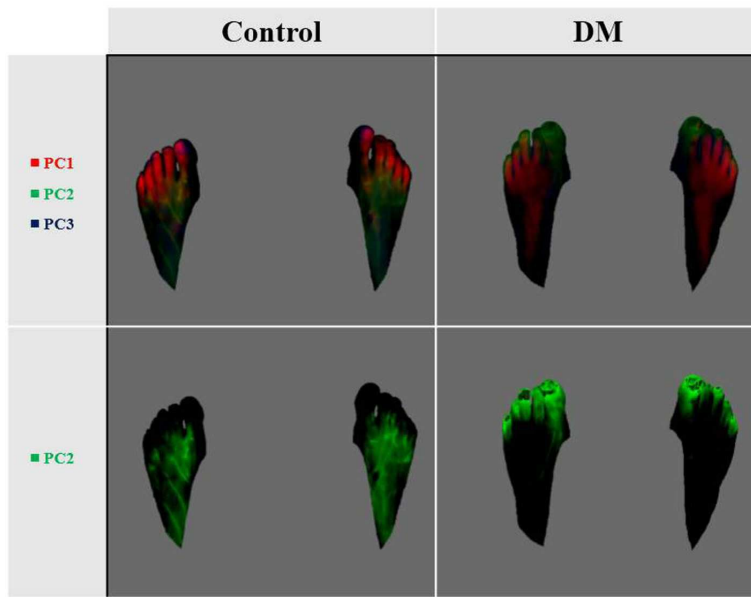
도면6



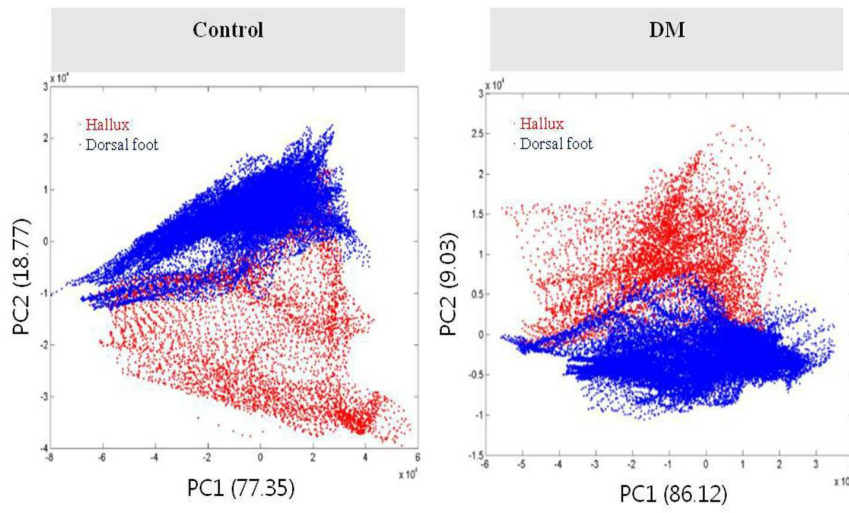
도면7



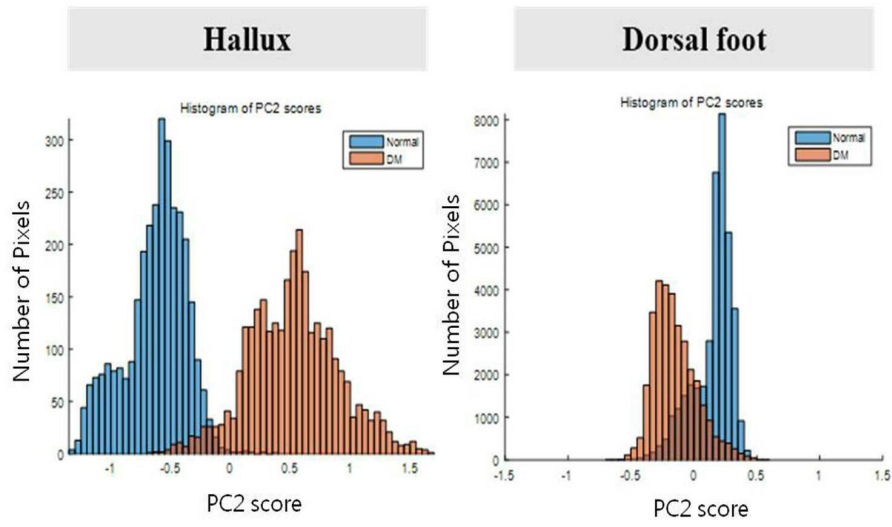
도면8



도면9



도면10



专利名称(译)	吲哚菁绿药物动力学提取糖尿病血管病特征的方法		
公开(公告)号	<a href="#">KR1020170041933A</a>	公开(公告)日	2017-04-18
申请号	KR1020150140853	申请日	2015-10-07
[标]申请(专利权)人(译)	韩国科学技术院		
申请(专利权)人(译)	科学与韩国高等科技研究院		
当前申请(专利权)人(译)	科学与韩国高等科技研究院		
[标]发明人	CHOI CHULLEE 최철희 SEO JIHYE 서지혜 LEE JUNGSUL 이정설		
发明人	최철희 서지혜 이정설		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/02 A61K49/00 G01N33/58 G06K9/62		
CPC分类号	A61B5/0059 A61B5/02007 G06K9/6247 A61B5/7264 A61K49/0034 G01N33/582		
代理人(译)	李圆 - 熙		
其他公开文献	KR101730414B1		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明涉及使用吲哚菁绿 ( 吲哚菁绿 : ICG ) 药代动力学的糖尿病血管疾病的特征提取方法, 并且使用主成分分析 ( 主成分分析 ) 以解决现有的吲哚菁绿的问题。动力学分析。具体而言, 它测量了来自正常和糖尿病患者的ICG荧光强度, 并且由此确定了主要成分值, 并且当确认糖尿病血管疾病的新特征并且主要成分值RGB被映射到红色 ( R ), 以及绿色 ( G ) 和蓝色 ( B ) 通道, 它可视化。以这种方式, 它可以有效地用于找出新特征的方法, 其中通过主成分分析的投影值可以区分正常性和糖尿病患者。

